Malattie Eredo-Degenerative ad Esordio Infantile

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
definizione

Definizione: Malattie per lo più ereditarie, a carattere progressivo, a prevalente -se non esclusivo- interessamento del Sistema Nervoso, secondarie ad una documentabile alterazione biochimica e/o genetica

Vanno distinte da altre forme geneticamente determinate, ma prive di carattere di progressività (e.g. sindromi neurocutanee, cromosomopatie)

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Nosografia I

Gruppi di Malattie	*Principali Meccanismi Patogenetici*
Malattie Lisosomiali	-difetto enzimatico con accumulo di materiale endolisosomiale
Malattie Perossisomiali	-alterata biogenesi dei perossisomi -difetto enzimatico singolo
Malattie Mitocondriali	-difetti enzimatici della catena respiratoria del ciclo del piruvato del metabolismo della biotina -difetti di ossidazione degli acidi grassi -difetto di assemblaggio acidi nucleici (DNA mitocondriale)

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Criteri per una Classificazione Multi-Assiale

Età d'Esordio
Modalità d'Esordio
Modalità Evolutive
Principali Segni e Sintomi
Modalità di Trasmissione Ereditaria
} Criteri Clinici

Caratteristiche Neuroradiologiche
Caratteristiche Patologiche (bioptiche)
Caratteristiche Biochimico-Genetiche
} Criteri Ezio-Patogenetici

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Criteri Clinici che depongono per la Diagnosi

Familiarità

Arresto Maturativo e Regressione

Modalità di Comparsa dei Segni Neurologici

Combinazione di Segni Neurologici e Coinvolgimento di Altri Sistemi

Progressività (declino delle funzioni neurologiche)

Ruolo di Fattori Esterni (febbre, infezioni, digiuno, ecc possono favorire l'estrinsecarsi delle manifestazioni cliniche)

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Modalità di Trasmissione Ereditaria

Trasmissione Mendeliana	*autosomica dominante*	da espansione di triplette mutazioni de novo
	autosomica recessiva	
	legata all'X	
Trasmissione Matrilineare	*mitocondriale*	eteroplasmia

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Criteri per una Classificazione Multi-Assiale

Età d'Esordio Modalità d'Esordio Modalità Evolutive Principali Segni e Sintomi Modalità di Trasmissione Ereditaria	} Criteri Clinici
Caratteristiche Neuroradiologiche Caratteristiche Patologiche (bioptiche) Caratteristiche Biochimico-Genetiche	} Criteri Ezio-Patogenetici

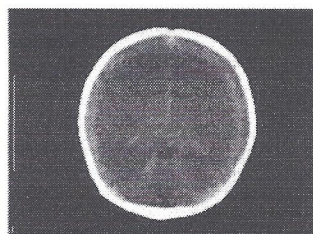
ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Principali Segni Neurologici correlati all'Età d'Esordio

Forma	*Età*	*Sintomatologia*
neonatale	<1 mese	ipotonia (epilessia)
infantile	1-12 mesi	epilessia
tardo-infantile	1-5 anni	disturbo del movimento atassia disturbo del visus epilessia
giovanile	5-12 anni	disturbo apprendimento decadimento cognitivo disturbo del comportamento epilessia disturbo del visus
giovane-adulta	>13-15 anni	decadimento cognitivo disturbo del comportamento epilessia disturbo del movimento

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Valutazione Clinica Extra-Neurologica

Generali	caratteristiche morfometriche dell crescita	
Scheletro	cranio	microcrania (decelerata crescita) macrocrania
	massiccio facciale colonna vertebrale ed ossa lunghe	dismorfirmi deformazioni anomalie di struttura
Altri Organi	fegato rene cuore occhio	epato(-spleno)megalia rene policistico cardiomegalia disturbi della conduzione cataratta, distrofia retinica, ecc

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Caratteristiche Clinico-Diagnostiche alla Nascita
Suggestive di Encefalopatia Metabolica

Segni Clinici di Sospetto	*Esami di Laboratorio Indicativi*
ipotonia	ketoacidosi
anoressia e vomito	acidosi lattica
difficoltà di suzione e deglutizione	ipoglicemia
disturbo del ritmo respiratorio	iperammoniemia
alterazioni di coscienza	alcalosi respiratoria
convulsioni	alterazioni ematologiche
disturbo motilità oculare	
anomalie oculari	
cardiomiopatia	

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Strumenti per la Valutazione Diagnostica

Raccolta Anamnestica	
Valutazione Clinica	Generale, Neurologica, Oftalmoscopica
Indagini Ematochimiche	
ECG, Ecoaddome	
Indagni Neurofisiologiche	EEG Potenziali Evocati (Elettroretinogramma)
Indagini Neuroradiologiche	RMN-convenzionale RMN-spettroscopica
Indagini Biochimiche	(su siero, plasma, liquor, tessuto muscolare, fibroblasti in cultura): - dosaggi enzimatici - dosaggio di specifiche molecole - identificazione di specifici metaboliti
Indagini Genetiche	- analisi mutazionale (sequenziamento, NGS)
Indagini Patologiche	- biopsia: muscolo cute pellet linfocitario

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Strumenti per le Indagini Anatomo-Cliniche e Patologiche

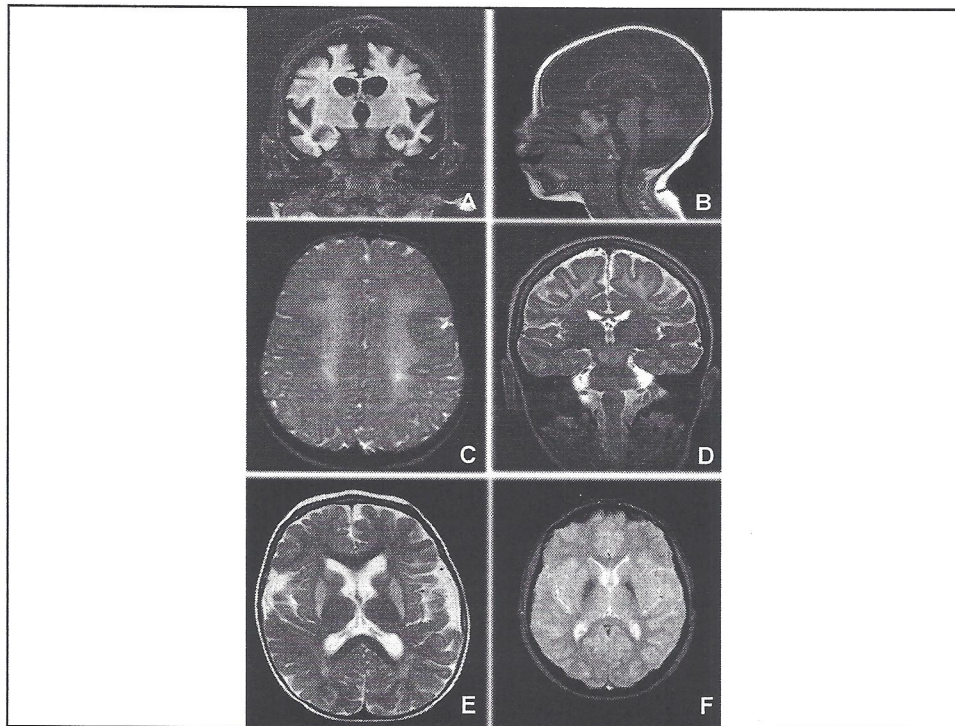
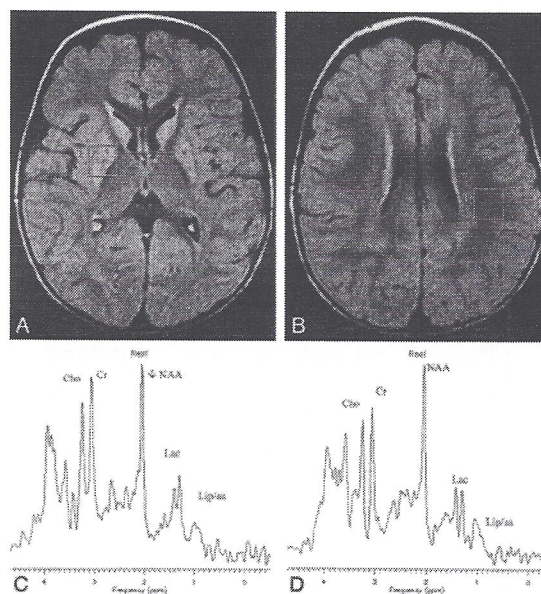
Indagini Neuroradiologiche

RMN convenzionale: -descrizione della topografia lesionale
sostanza bianca e/o grigia
nuclei grigi sotto-corticali
cervelletto
tronco encefalico

-descrizione qualitativa del quadro lesionale
necrosi, cisti, gliosi, ecc

RMN spettroscopica: -descrizione del profilo biochimico in sede di lesione
(lattato, colina, NAA, ioni, ecc)

A
B
C
D
E
F

Leigh syndrome
A
B
Cho
Cr
NAA
Lac
Lip/aa
C
D

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Indagini Bioptiche

Principali Riscontri	*Tessuti Esaminati*
materiale d'accumulo lisosomiale	(cute, diverse popolazioni cellulari; linfociti circolanti)
inclusi citoplasmatici	(cute, diverse popolazioni cellulari)
assoni distrofici	(cute, fibre nervose intradermiche)
"fibre raggiate", lipidi	(muscolo scheletrico)
inclusi neuronali	(mucosa rettale, neuroni gangliari)

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Strumenti per le Indagini Anatomo-Cliniche e Patologiche

Indagini Neuropatologiche (post-mortem)

descrizione della topografia lesionale — sostanza grigia e/o bianca; nuclei grigi sotto-corticali (striato); cervelletto; tronco encefalico

descrizione qualitativa del quadro lesionale — necrosi, cavità cistiche, gliosi, materiale d'accumulo, ecc

analisi istopatologica del quadro lesionale — indagini istochimiche, immunoistochimiche

(indagini biochimiche qualitative)

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Nosografia I

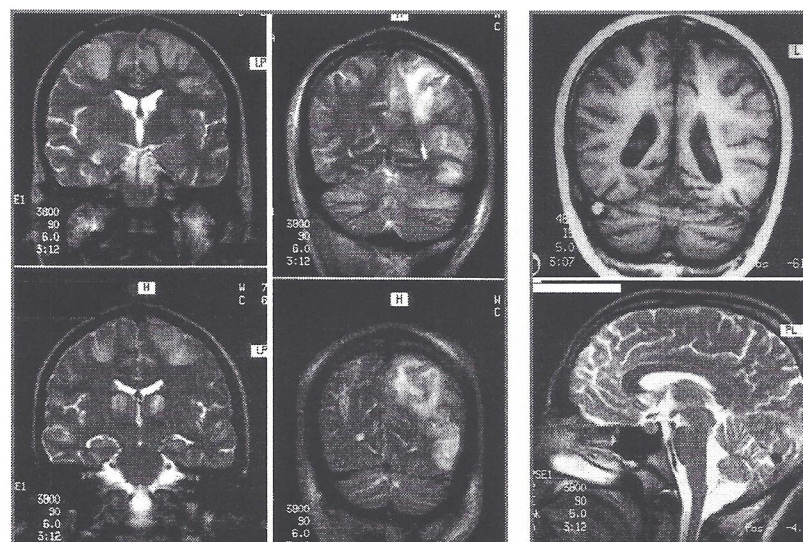
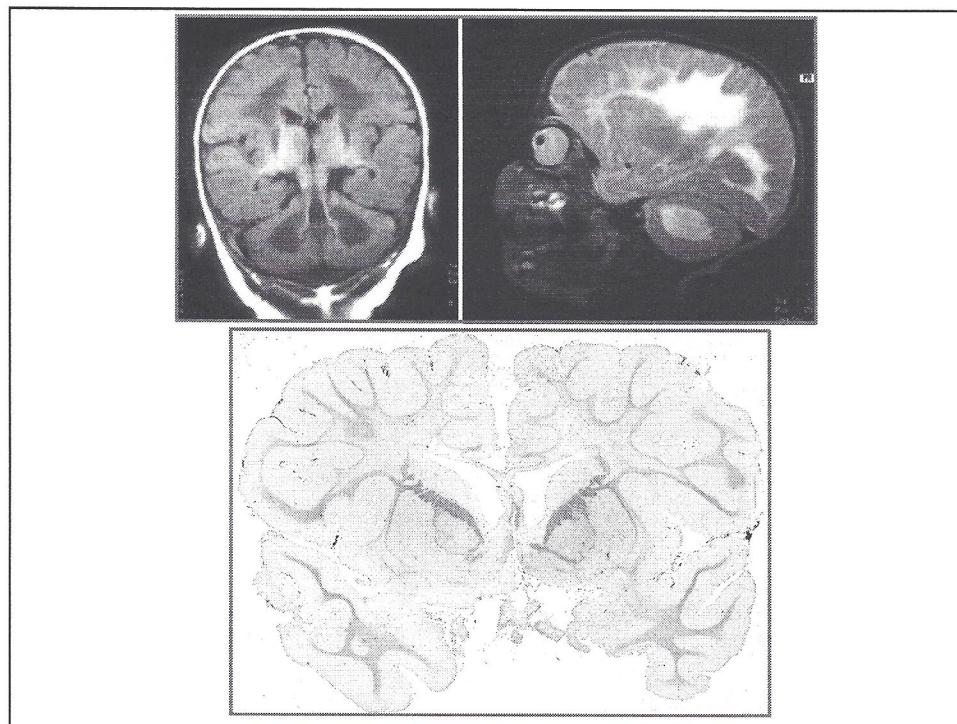
Gruppi di Malattie	*Principali Meccanismi Patogenetici*
Malattie Lisosomiali	-difetto enzimatico con accumulo di materiale endolisosomiale
Malattie Perossisomiali	-alterata biogenesi dei perossisomi -difetto enzimatico singolo
Malattie Mitocondriali	-difetti enzimatici della catena respiratoria del ciclo del piruvato del metabolismo della biotina -difetti di ossidazione degli acidi grassi -difetto di assemblaggio acidi nucleici (DNA mitocondriale)

Gruppi di Malattie	*Principali Meccanismi Patogenetici*		*Principali Forme Morbose*
Malattie Lisosomiali	-difetto enzimatico con accumulo di materiale endolisosomiale:	mucopolisaccaridi	mucopolisaccaridosi
		sfingolipidi	gangliosidosi GM1
			gangliosidosi GM2
			malattia di Krabbe
		sulfatidi	leucodistrofia metacromatica
		glicoproteine	fucosidosi
			mannosidosi
			galattosialidosi
		ceroide-lipofuscina	ceroido-lipofuscinosi (CLN1, CLN2, CLN10)
Malattie Perossisomiali	-alterata biogenesi dei perossisomi		sindrome di Zellweger
	-difetto enzimatico singolo		m Refsum
			adrenoleucodistrofia
Malattie Mitocondriali	-difetti enzimaticidella catena respiratoria		MELAS, MERRF, sindrome di Kearns-Sayre, sindrome di Leigh
		del ciclo del piruvato	sindrome di Leigh
		del metabolismo della biotina	sindrome di Leigh
	-difetti di ossidazione degli acidi grassi		deficit del ciclo della carnitina
			disturbi della b-ossidazione
	-difetto di assemblaggio acidi nucleici (DNA mitocondriale)		sindrome di Alpers

Gruppi di Malattie	*Principali Difetti Metabolici*	*Principali Forme Morbose*
Aminoacidopatie/ Acidurie Organiche	- difetto del catabolismo aminoacidico:	
	Fenilalanina	Fenilchetonuria
	Aminoacidi Ramificati (leucina, valina, isoleucina)	Malattia dello Sciroppo d'Acero
		Aciduria Metilmalonica
		Aciduria Propionica
	Lisina e Triptofano	Aciduria Glutarica tipo I
	N-acetil-aspartato	malattia d Canavan
Disturbi del Ciclo dell'Urea	- difetti nella biosintesi dell'Urea	Iperammoniemia Primaria
Disturbi del Metabolismo dei Neurotrasmettitori	- difetti del metabolismo delle monoamine	Distonia responsiva alla DOPA
	- difetti del metabolismo del GABA	Dipendenza da Piridossina
		Iperkplexia Familiare
	- difetto del metabolismo della glicina	Iperglicinemia non Chetotica
Difetti Congeniti della Glicosilazione	- difetti di glicosilazione delle sialo-proteine	sindrome delle Proteine Deglicosilate (CDG)
Difetto del Metabolismo Intracellulare del Colesterolo	- blocco parziale della sintesi	sindrome di Smith-Lemli-Opitz
	- difetto di esterificazione	malattia di Niemann-Pick tipo C
Disturbo del Metabolismo di Minerali	- Rame: mancato trasporto intracellulare	malattia di Menkes
	accumulo intracellulare	malattia di Wilson
	- Ferro: accumulo intracellulare	Distrofia Neuronale Infantile
		PANK

OXIDATIVE PHOSPHORYLATION

ND1 ND4L
ND2 ND5
ND3 ND6
ND4
Cyt b
COX I
COX II
COX III
ATPase 6
LHON
MELAS
LHON + Dystonia
Leigh syndrome
Sporadic myopathy
Sporadic myopathy
Encephalomyopathy
Septo-optic dysplasia
Cardiomyopathy
Sporadic anemia
Sporadic myopathy
Encephalomyopathy
ALS-like syndrome
NARP
MILS
FBSN
MATRIX
INNER MITOCHONDRIAL MEMBRANE
INTERMEMBRANE SPACE
Succinate
Fumarate
O2
H2O
ADP
ATP
Subunits
Complex I
Complex II
Complex III
Complex IV
Complex V
mtDNA-encoded: 7 0 1 3 2
nDNA-encoded: ~36 4 10 10 ~14
Leigh syndrome
Leukodystrophy
Leigh syndrome
Paraganglioma
Pheochromocytoma
Leigh syndrome
GRACILE syndrome
Leigh syndrome
Leigh syndrome, FC
Hepatopathy
Cardioencephalomyopathy
Leukodystrophy/tubulopathy
Fatal infantile
encephalomyopthy
NDUFS1 NDUFS7
NDUFS2 NDUFS8
NDUFS4 NDUFV1
NDUFS6 NDUFV2
SDHA
SDHB
SDHC
SDHD
BCS1L
COX10 SCO1
COX15 SCO2
LRPPRC SURF1
[ETHE1]
ATP12

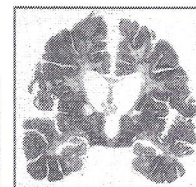
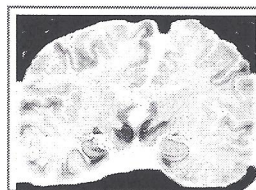
Sindrome di Alpers-Huttenlocher

Developmental Disorders of the White Matter

Pathological Issues

Myelin Degeneration Diseases

Metachromatic Leukodystrophy

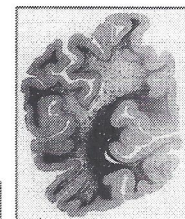
Globoid Cell Leukodystrophy

Adrenoleukodystrophy

Hypo-Dysmyelinating Diseases

Alexander Disease

Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts

Pelizaeus-Merzbacher Disease

Childhood Ataxia with diffuse CNS Hypomyelination (CACH)

Megalencephalic Leukoencephalopathy with Cysts
65
2000
80
5.0
6:27
Pos

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE

Strumenti per le Indagini Anatomo-Cliniche e Patologiche

Indagini Neuropatologiche (post-mortem)

descrizione della topografia lesionale	sostanza grigia e/o bianca nuclei grigi sotto-corticali (striato) cervelletto tronco encefalico
descrizione qualitativa del quadro lesionale	necrosi, cavità cistiche, gliosi, materiale d'accumulo, ecc
analisi istopatologica del quadro lesionale	indagini istochimiche, immunoistochimiche
(indagini biochimiche qualitative)	